

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Juli 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/054972 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 209/14**,
A61K 31/404, A61P 43/00, C07D 209/42, 405/12, 417/12,
A61K 31/495

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013374

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. November 2003 (27.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 59 244.6 17. Dezember 2002 (17.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HEINRICH, Timo**
[DE/DE]; Römerhofstrasse 6, 64823 Gross-Umstadt
(DE). **BÖTTCHER, Henning** [DE/DE]; Stüftstrasse 12,
64287 Darmstadt (DE). **SCHIEMANN, Kai** [DE/DE];
Am Rödergraben 8, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE).
HÖLZEMANN, Günter [DE/DE]; Gutenbergstrasse 6b,
64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **VAN AMSTERDAM,**
Christoph [DE/DE]; Schepp-Allee 47, 64295 Darmstadt
(DE). **BARTOSZYK, Gerd** [DE/DE]; Kreuzstrasse 57,
64331 Weiterstadt (DE). **LEIBROCK, Joachim** [DE/DE];
Mühlstrasse 91a, 64319 Pfungstadt (DE). **SEYFRIED,**

Christoph [DE/DE]; Mathildenstr. 6, 64342 Seeheim-Ju-
genheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

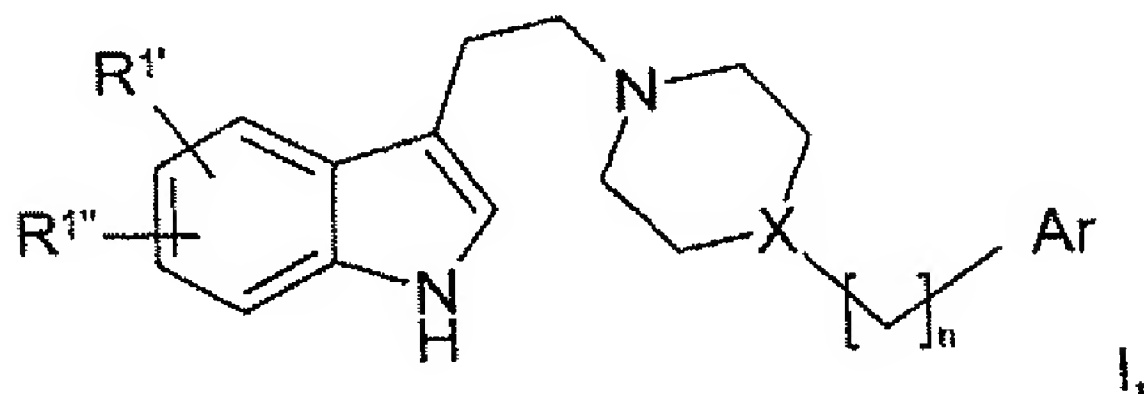
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: N-(INDOLETHYL-)CACLOAMINE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: N-(INDOLETHYL-)CYCLOAMIN-VERBINDUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to n-(indo-
lethyl-)cacloamine compounds of a formula (i), wherein R¹,
R¹ x, Ar and n have a meaning of the claim 1. The inventive
compounds consist of inhibitors of serotonin recapture
(SSRI) and activators of serotoninenergic receptors 5-HT_{1A}
and 5-HT_{2A}. Said compounds are used for preventing and
treating various diseases of the central nervous system such
as depression, dyskinesia, Parkinson's disease, dementia,
vascular cerebral accident, schizophrenia, Alzheimer disease,
Lewy bodies dementia, Huntington disease, Gille de la Tourette

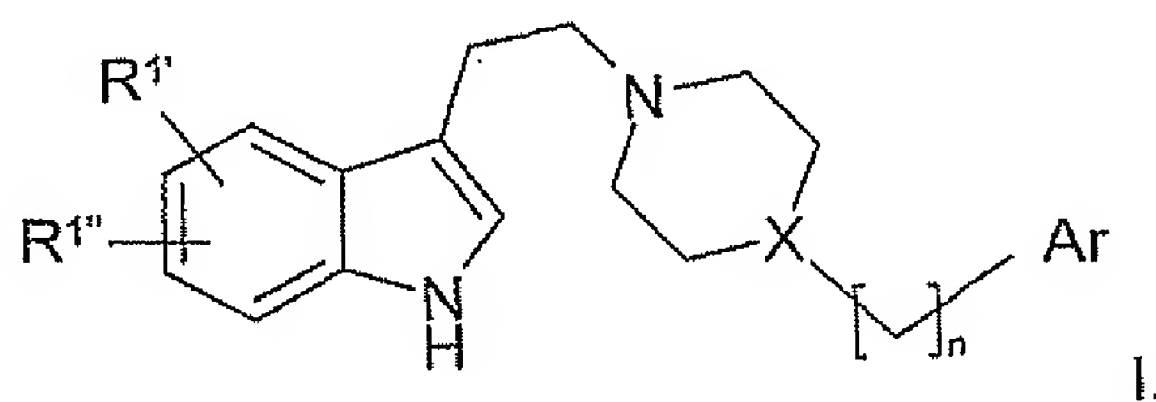
syndrome, anxiety, learning difficulties, memory disorder, pain, insomnia and neurodegenerative diseases.

(57) Zusammenfassung: N-(Indolethyl-)cycloamin-Verbindungen der Formel (I): worin R¹, R¹ x, Ar, und n eine in Anspruch 1 an-
gegebene Bedeutung haben, sind Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sowie Effektoren der serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A}
und 5-HT_{2A}. Sie eignen sich daher zur Prophylaxe oder Behandlung verschiedener Krankheiten des Zentralen Nervensystemes, wie
Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz,
Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schmerz, Schlafstörungen sowie neuro-
degenerative Erkrankungen.

WO 2004/054972 A1

N-(Indolethyl-)cycloamin-Verbindungen

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

- $R^{1'}$, $R^{1''}$ jeweils unabhängig voneinander H, CN, Hal, A, OA, OH, COR^2 , CH_2R^2 ,
- R^2 OH, OA, NH_2 , NHA oder NA_2 ,
- R^3 H oder A,
- X N oder CH
- A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH-$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- Ar ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, SO_2A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S,
- Hal F, Cl, Br oder I und
- n 0, 1, 2, 3, 4

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen sind insbesondere starke Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI). Darüber hinaus sind sie Effektoren der serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}, wobei sie 5-HT_{1A} agonistische Wirkung zeigen.

Ein *in-vitro* Nachweis der Wechselwirkung mit den vorgenannten Rezeptoren kann beispielsweise wie in den folgenden Literaturstellen beschrieben erbracht werden:

5-HT_{1A}: Cossery J.M., Gozlan H., Spampinato U., Perdicakis C., Guillaumet G., Pichat L., Hamon M., 1987. The selective labeling of central 5-HT_{1A} receptor binding sites by [3H]5-methoxy-3-(di-n-propylamino)chroman. Eur. J. Pharmacol. 140, 143-55.

5-HT_{2A}: Klockow M., Greiner H.E., Haase A., Schmitges C.-J., Seyfried C. 1986. Studies on the receptor profile of bisoprolol. Arzneimittelforschung 36, 197-200.

SSRI: Wong, DT, Bymaster, FP, Mayle, DA. Reid, LR, Krushinski, JH, Robertson, DW. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. Neuropsychopharmacology 8, 23 - 33, 1993

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können für die Prophylaxe oder Behandlung solcher Erkrankungen des Zentralnervensystems verwendet werden, bei denen eine Bindung an serotonergen Rezeptoren, insbesondere 5-HT_{1A} und/oder 5-HT_{2A} und/oder die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes führt.

So eignen sich die Verbindungen der Formel I für die Prophylaxe und Behandlung verschiedener Krankheiten des Zentralen Nervensystemes, wie zum Beispiel Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall oder cerebrale Ischämie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, Schmerz und neurodegenerative Erkrankungen.

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate eignen sich auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Stereoisomeren (Enantiomeren und deren Racemate sowie Diastereomeren), Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen aber auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

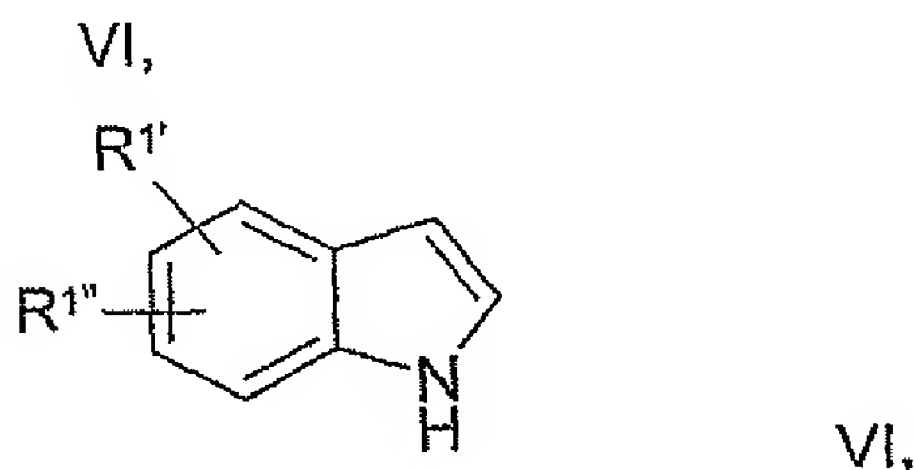
Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

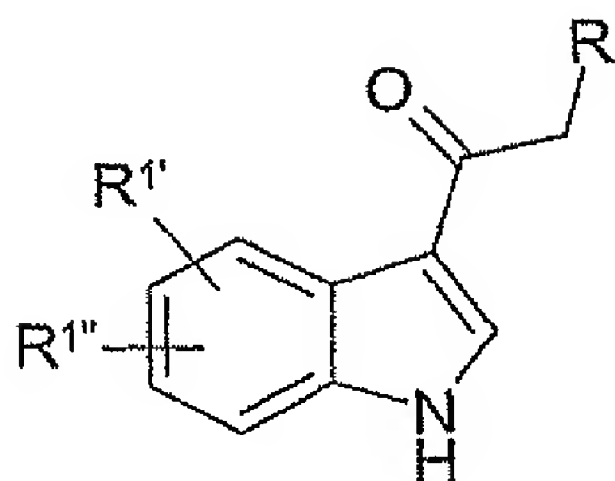
Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Gegenstand der Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass man folgende Reaktionsschritte ausführt:

a) Zur Herstellung des Ethylindol-Edukts wird ein Indolderivat der Formel

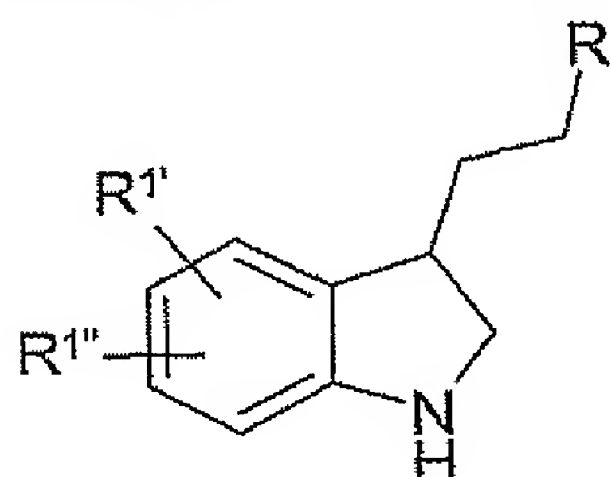


worin $R^{1'}$ und $R^{1''}$ eine in Anspruch 1 angegebende Bedeutung haben, mit einem Essigsäurehalogenid, welches in 2-Position mit einer für eine nukleophile Substitution geeigneten Abgangsgruppe R (wie z.B. Cl, Br, I, Mesylat, Tosylat, Phenylsulfonat oder Trifluoracetat) substituiert ist, zu einer Verbindung der Formel V umgesetzt



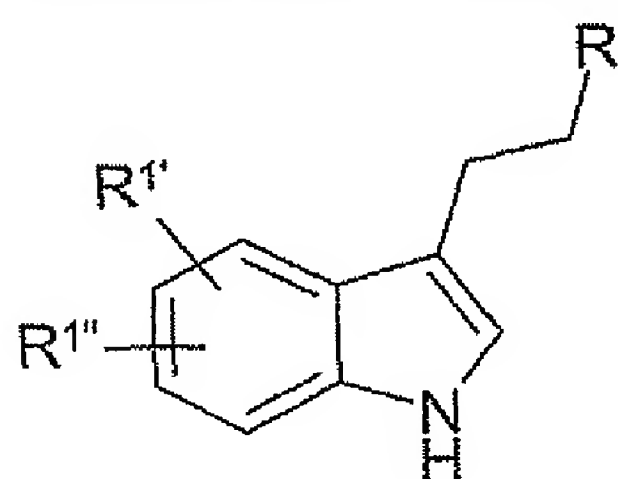
V,

die dann nach der Reduktion zu einer Verbindung der Formel IV



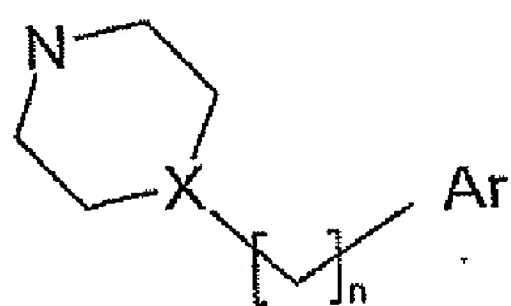
IV

weiter zu dem Ethylindol-Edukt der Formel III oxidiert wird



III.

(b) Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I wird das Formylindol-Edukt der Formel III, worin $R^{1'}$ und $R^{1''}$ eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R eine für nukleophile Substitutionen geeignete Abgangsgruppe, wie z.B. Cl, Br, I Mesylat, Tosylat, Phenylsulfonat oder Trifluoracetat, ist, mit einer Cycloamin-Verbindung der Formel II,



II

worin X, Ar, und n die in Anspruch angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart einer Base zur Reaktion gebracht.

Eine erhaltene Base der Formel I kann durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umgewandelt werden.

Gegenstand der Erfindung ist zudem die Ethylindol-Verbindung der Formel III als Zwischenverbindungen zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate als Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate als Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Effektoren der serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}.

Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate als Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Effektoren der serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A} zur Prophylaxe oder Behandlung verschiedener Krankheiten des Zentralen Nervensystemes, wie Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, Schmerz sowie neurodegenerative Erkrankungen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere Arzneimittel, die zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die auf einer Dysfunktion der Serotonin-Wiederaufnahme und/oder serotonerger Rezeptoren, wie den Rezeptoren 5-HT_{1A} und/oder 5-HT_{2A} beruhen.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme und/oder die Bindung eines oder mehrerer in dem besagten Arzneimittel enthaltenen Wirkstoffe an serotonerge Rezeptoren, wie den Rezeptor 5-HT_{1A} und/oder 5-HT_{2A} zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von verschiedenen Krankheiten des Zentralen Nervensystemes, wie Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schmerz, Schlafstörungen sowie neurodegenerative Erkrankungen.

Gegenstand der Erfindung sind schließlich pharmazeutische Zubereitungen enthaltend die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch unbedenklichen Derivate, Salze oder Solvate, und ein Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten können, wie A, R² oder R³, gilt, dass deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome.

A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Ferner bedeutet A Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl oder 2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, jedoch ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthan, Menthol, Pinan, Bornan oder Campher, wobei jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist oder Adamantyl. Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher.

Ar bedeutet ein ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, SO_2A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S.

Besonders bevorzugte homocyclische Systeme sind unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-

(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt 2-Nitro-4-(trifluormethyl)phenyl, 3,5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-phenyl, p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-Triisopropylphenyl, 2-, 3 oder 4-Methoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Ethoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Propoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Butoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Pentoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Hexoxycarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Methylaminocarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Ethylaminocarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Propylaminocarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Butylaminocarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Pentylaminocarbonylphenyl, 2-, 3 oder 4-Hexylaminocarbonylphenyl, 2,3-, 2,4- oder 2,5-Di-methylaminocarbonylphenyl oder 2,3-, 2,4- oder 2,5-Di-ethylaminocarbonylphenyl.

Besonders bevorzugte heterocyclische Systeme sind unsubstituiertes oder substituiertes Indol, Benzofuran, Benzodioxolan, Benzodioxin oder Benzothiadiazol.

Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom.

R^1 , $R^{1''}$ jeweils unabhängig voneinander bedeutet H, CN, Hal, A, OA, OH, COR^2 , CH_2R^2 , wobei A, Hal und R^2 eine der beschriebenen Bedeutungen haben. R^1 , $R^{1''}$ sind insbesondere Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyan, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Pentoxycarbonyl, Hexoxycarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Propylaminocarbonyl, Butylaminocarbonyl, Pentylaminocarbonyl oder Hexylaminocarbonyl. Besonders bevorzugt ist R^1 Cyan und $R^{1''}$ gleichzeitig Wasserstoff.

R^2 bedeutet OH, OA, NH_2 , NHA oder NA_2 , wobei A die vorgenannte Bedeutung hat.

R^3 bedeutet Wasserstoff oder A, wobei A eine der zuvor genannten Bedeutungen hat. R^3 ist vorzugsweise Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl oder t-Butyl. R^3 ist besonders bevorzugt Wasserstoff.

n ist 0, 1, 2, 3, 4. n ist vorzugsweise 0, 1 oder 2. Besonders bevorzugt ist $n = 2$.

Insbesondere sind Gegenstand der Erfindung diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Dabei gilt für eine gegebene Verbindung der Formel I folgender Grundsatz: Je mehr der darin enthaltenen Reste eine bevorzugte Bedeutung haben, desto stärker ist die Verbindung insgesamt bevorzugt. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis If ausgedrückt wer-

den, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

| | | |
|-------|-----------|--|
| in Ia | $R^{1'}$ | Cyan, |
| | $R^{1''}$ | Wasserstoff, |
| | X | N, |
| | n | 0, 1 oder 2 bedeutet; |
| in Ib | $R^{1'}$ | Cyan, |
| | $R^{1''}$ | Wasserstoff, |
| | X | N, |
| | n | 0, 1 oder 2, |
| | Ar | unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben substituiertes Phenyl bedeutet; |
| in Ic | $R^{1'}$ | Cyan, |
| | $R^{1''}$ | Wasserstoff, |
| | X | N, |
| | n | 0, 1 oder 2, |
| | Ar | unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben substituiertes Naphtyl bedeutet; |
| in Id | $R^{1'}$ | Cyan, |
| | $R^{1''}$ | Wasserstoff, |
| | X | N, |
| | n | 0, 1 oder 2, |
| | Ar | unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben substituiertes Indolyl, Benzofuryl oder Benzodioxo-lyl bedeutet; |
| in Ie | $R^{1'}$ | Cyan, |
| | $R^{1''}$ | Wasserstoff, |

| | | |
|-------|------------------|--|
| | X | N, |
| | n | 0, 1 oder 2, |
| | Ar | unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben substituiertes Benzodioxinyl bedeutet; |
| in If | R ^{1'} | Cyan, |
| | R ^{1''} | Wasserstoff, |
| | X | N, |
| | n | 0, 1 oder 2, |
| | Ar | unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben substituiertes Benzothiadiazolyl bedeutet; |

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere folgende Verbindungen der Formel I:

- a) 3-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-1H-indole-5-carbonitril und
- b) 3-[2-(4-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-5-carbonitril

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können auch *in situ* gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die N-(Indolethyl-)cycloamin-Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man ein Formylindol-Edukt der Formel III mit einer Cycloamin-Verbindung der Formel II wie folgt umsetzt:

Eine Verbindung der Formel II wird zusammen mit einer Verbindung der Formel III und einer organischen Base in einem inerten Lösungsmittel gelöst und anschließend bei erhöhter Temperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben. Die dabei entstehenden Kristalle werden abgeaugt, gewaschen und gegebenenfalls umkristallisiert.

Die Formylindol-Edukte der Formel III sowie die Cycloamin-Verbindungen der Formel II sind in der Regel bekannt und kommerziell erhältlich; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog zu bekannten Verbindungen hergestellt werden. Die Herstellung der Verbindung der Formel III 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitril und der Verbindung der Formel II 4-Piperazin-1-yl-benzothiadiazol sind in den Beispielen 1 und 2 beschrieben. Die Verbindung der Formel II 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin ist kommerziell erhältlich.

Die zuvor beschriebene Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin, eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums.

Als inerte Lösungsmittel für die zuvor beschriebenen Umsetzungen eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, N-Methyl-pyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Reaktionstemperatur für die zuvor beschriebenen Umsetzungen liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen etwa -10° und 200° , normalerweise zwischen 60° und 180° , bevorzugt zwischen 100° und 140° , besonders bevorzugt bei 120° .

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, As-

corbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden

sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluylyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und $+30^\circ$.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur, RT).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Weitere Methoden zur Entfernung von Schutzgruppen ist beispielsweise in Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition John Wiley & Sons (1999) beschrieben.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann

es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische, biochemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Eine elegante Methode zur Spaltung von Racematen mit Estergruppen (z.B. Acetylester) stellt die Verwendung von Enzymen, insbesondere Esterasen, dar.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder

anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 100 µg und 100 mg, insbesondere zwischen 1 und 40 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 1 µg und 1 mg pro kg Körpergewicht.

Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt von verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.

Die orale Anwendung ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung verschiedener Krankheiten des Zentralen Nervensystemes, wie Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schmerz, Schlafstörungen sowie neurodegenerative Erkrankungen in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Die Charakterisierung der erhaltenen Substanzen kann durch beispielsweise durch ESI-MS (Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie $(M+H)^+$), Elementaranalyse, DC (Dünnschichtchromatographie) sowie Schmelzpunktbestimmung erfolgen. Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. Die Werte der Elementare sind auf Hydrochlorid berechnet, soweit nicht anders angegeben.

Beispiel 1: Synthese des Ethylindol-Edukts 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-Indol-5-carbonitril

a) Unter Stickstoffbegasung werden 50 g (0.35 mol) 7-Cyanindol in 500 ml 1,2-Dichlormethan vorgelegt, 47.7 g (0.42 mol) 2-Chloressigsäurechlorid in 500 ml 1,2-Dichlorethan zugegeben und der Ansatz auf -15°C abgekühlt. Bei der angegebenen Temperatur werden 56.3 g (0.42 mol) Aluminiumtrichlorid zugegeben und 2 h nachgerührt, bevor der Ansatz auf RT erwärmt wird. Nachfolgend wird der Ansatz unter Rühren auf Eis gegossen

und die ausfallenden Kristalle abgesaugt. Nach dem Waschen mit Wasser wird für 12 h bei 100°C im Vakuum getrocknet. 60 g der erhaltenen Kristalle werden aus 300 ml DMF umkristallisiert. Man erhält ca. 20 g beige-farbene Kristalle, die im DC in Ethylacetat einen Rf-Wert von 0,4 zeigen.
[M+H]⁺ 219 (ESI-MS)

b) 2 g (9 mmol) des acylierten Indols aus Beispiel 1(a) werden zusammen mit 2,7 g (23 mmol) Triethylsilan in 20 ml Trifluoressigsäure 96 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit konz. NaOH auf pH 10 eingestellt. Das resultierende kristalline Ausgangsmaterial wird abgesaugt und die Mutterlauge mit Ethylacetat erschöpfend extrahiert. Die organische Phase wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird verworfen, die wässrige Phase mit konz. NaOH wieder alkalisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Einengen der organischen Phase wird der Rückstand mit Ethylacetat über eine Kieselgelsäule chromatographisch aufgereinigt. Das resultierenden helle Öl (etwa 18 g) zeigt einen Rf-Wert von 0,6 in Ethylacetat.
[M+H]⁺ 207 (ESI-MS).

c) Man löst 500 mg (2.4 mmol) des nach Beispiel 1(b) erhaltenen Öls in 300ml CH₂Cl₂ und versetzt die Lösung mit 2.1 g (24 mmol) MnO₂. Es wird über 12 h bei RT (Raumtemperatur) gerührt und das Reaktionsgemisch über Kieselgur abgesaugt und eingeeengt. Dabei wird der Rückstand fest. Die resultierenden ca. 400 mg kristallinen 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitrils zeigen in dem Dünnschichtsystem Toluol/Methanol/Triethylamin = 7:2:1 einen RF Wert von 0,1.
[M+H]⁺ 205 (ESI-MS)

Beispiel 2: Synthese des Piperazin-Edukts 4-Piperazin-1-yl-benzothiadiazol

a) Man löst kommerziell erhältliches 4-Nitro-benzothiadiazol (105 g, 0,58 mol) in 2 L Ethanol und gibt 400 ml Eisessig hinzu. Die Lösung wird auf

50°C erwärmt. Bei dieser Temperatur trägt man portionsweise 110 g (0,3 mol) Eisenspäne binnen einer Stunde ein. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz für sechs Stunden am Rückfluß erhitzt. Zeigt die DC vollständige Umsetzung wird nach dem Abkühlen filtriert, das Filtrat aufkonzentriert und zwischen 3 L Wasser und 3 L tert. Butylmethylether verteilt. Nach erschöpfender Extraktion wird die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat und Aktivkohle getrocknet. Der nachfolgend erhaltene Rückstand (55 g) wird mit Dichlormethan über 1 kg Kieselgel chromatographiert. Man erhält etwa 50 g 4-Amino-benzothiadiazol mit einem Schmelzpunkt von 67°C.

b) Man löst 3 g (19,8 mmol) des nach Beispiel 2(a) hergestellten Amins sowie 5,5 g (30,2 mmol) Bis(2-chlorethyl)-ammoniumchlorid und 4,5 ml (26,5 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin in 25 ml Chlorbenzol und erhitzt für 30 h auf 150°C. Nach dem Abdestillieren des Solvens wird der Rückstand mit 50 ml Methanol verrührt, filtriert und der Rückstand eingeeengt. Aus Aceton kristallisieren 1,5 g des gewünschten Piperazins mit einem Schmelzbereich von 242 – 245 °C.

Beispiel 3: Synthese von 3-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-1H-indole-5-carbonitril

1 g (5 mmol) gemäß Beispiel 1 erhaltenes 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitril, 1,3 g (5 mmol) kommerziell erhältliches 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin und 1,9 g (15 mmol) Ethyldiisopropylamin werden in 50 ml N-Methylpyrrolidinon für 12 h bei 120°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in mit Natronlauge auf pH=10 eingestelltes Eiswasser getropft, wobei beige-farbene Kristalle ausfallen. Man rührt 1h bei RT nach, saugt die Kristalle ab und läßt diese 10 h an der Luft trocknen. Nachfolgend werden die Kristalle in Ethylacetat gelöst, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren des Salzes eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Methanol 9:1 über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Die Produktfraktionen engt man ein

und löst den resultierenden Rückstand in Aceton. Zu dieser Lösung wird Salzsäure ($c=1$ mol/l) getropft bis ein pH Wert von 3 erreicht wird. Die resultierenden gelben Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält ca 0,5 g braune Kristalle, die in einem Dünnschichtchromatographiesystem aus Ethylacetat/Methanol = 8:2 einen Rf-Wert von 0,5 und einen Schmelzpunkt von 277,5-278,5°C aufweisen.

[M+H]⁺ 389 (ESI-MS)

| | | | | |
|-------------------|-------|------|------|-------|
| Elementaranalyse: | C | H | Cl | N |
| Gesucht: | 65,01 | 5,93 | 8,34 | 13,18 |
| Gefunden: | 63,8 | 5,8 | 8,8 | 12,8 |

Beispiel 4: Synthese von 3-[2-(4-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-5-carbonitril

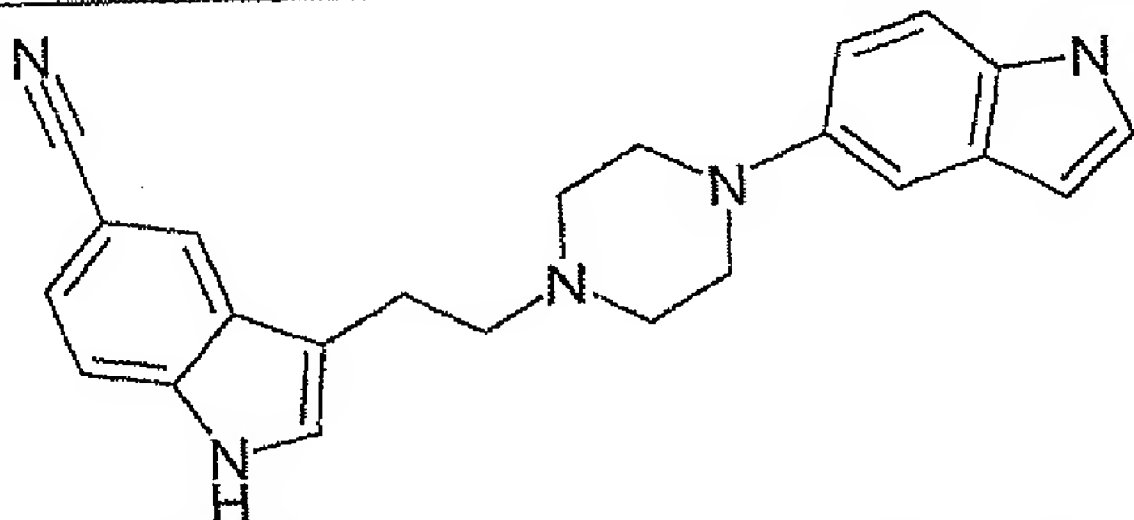
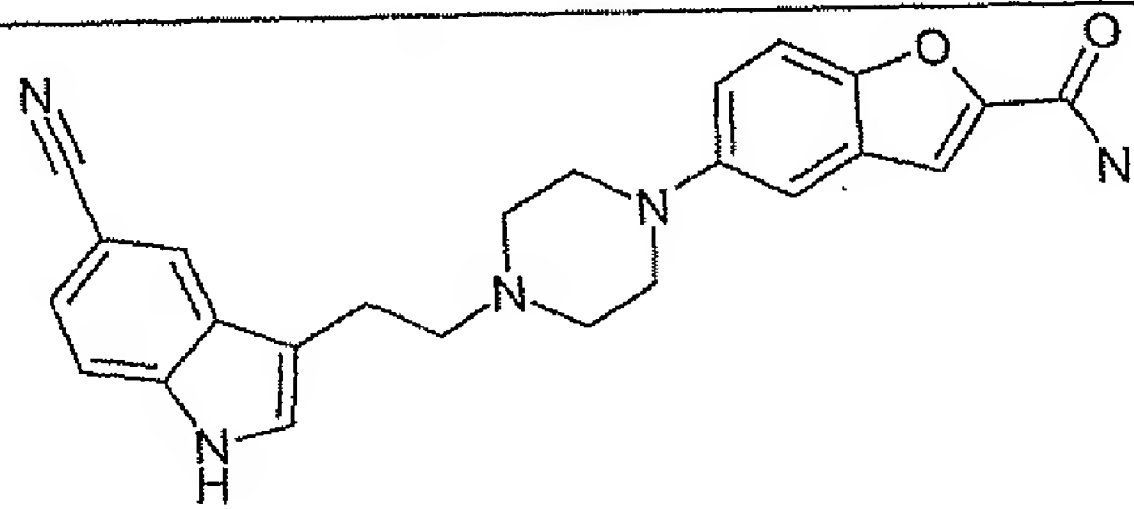
300 mg (1,5 mmol) gemäß Beispiel 1 erhaltenes 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitril und 300 mg (1,6 mmol) gemäß Beispiel 2 erhaltenes 4-Piperazin-1-yl-benzothiadiazol werden in 200 ml N-Methyl-pyrrolidinon über 36 h bei 120°C gerührt. Nach der Aufarbeitung wie in Beispiel 3 beschrieben werden ca. 15 mg gelbe Kristalle mit einem Rf-Wert von 0,5 in Ethylacetat/Methanol = 8:2 erhalten.

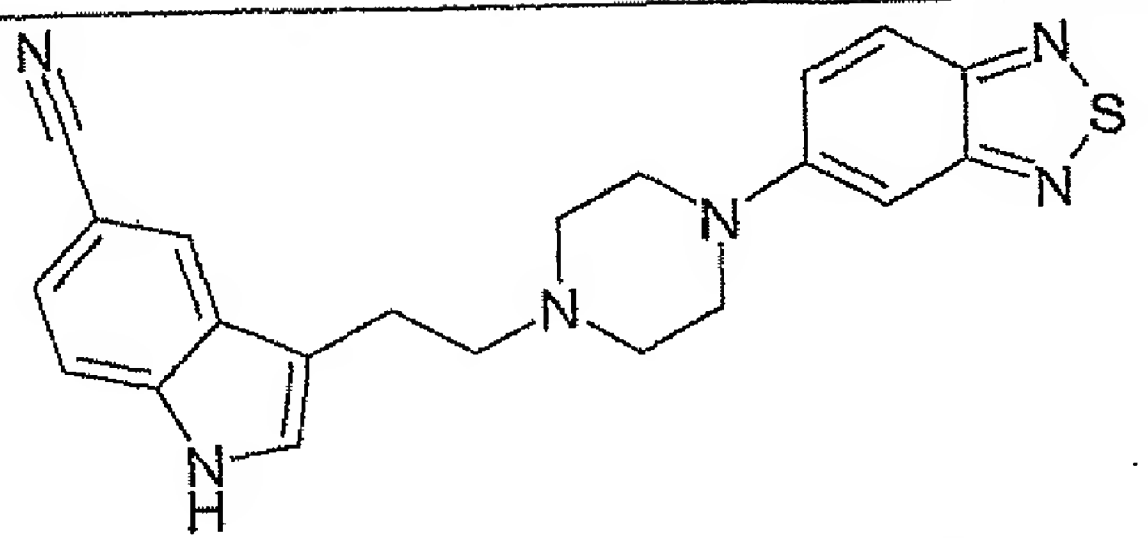
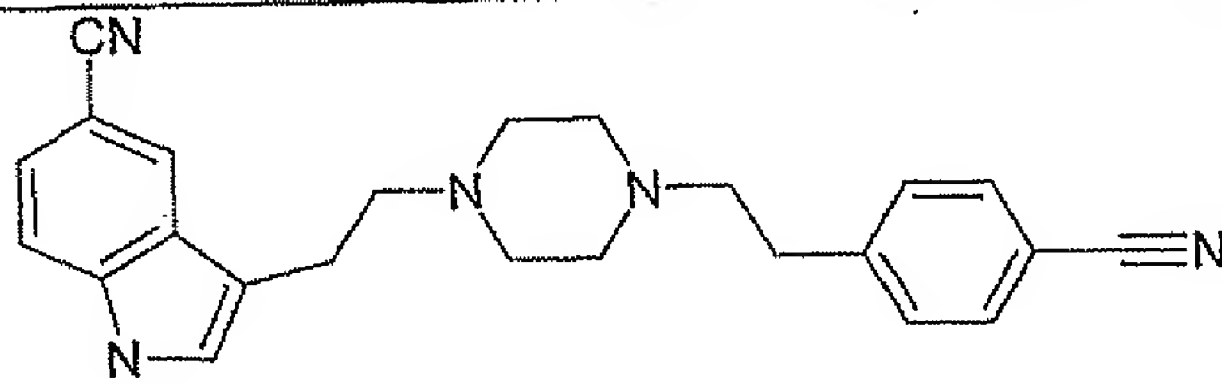
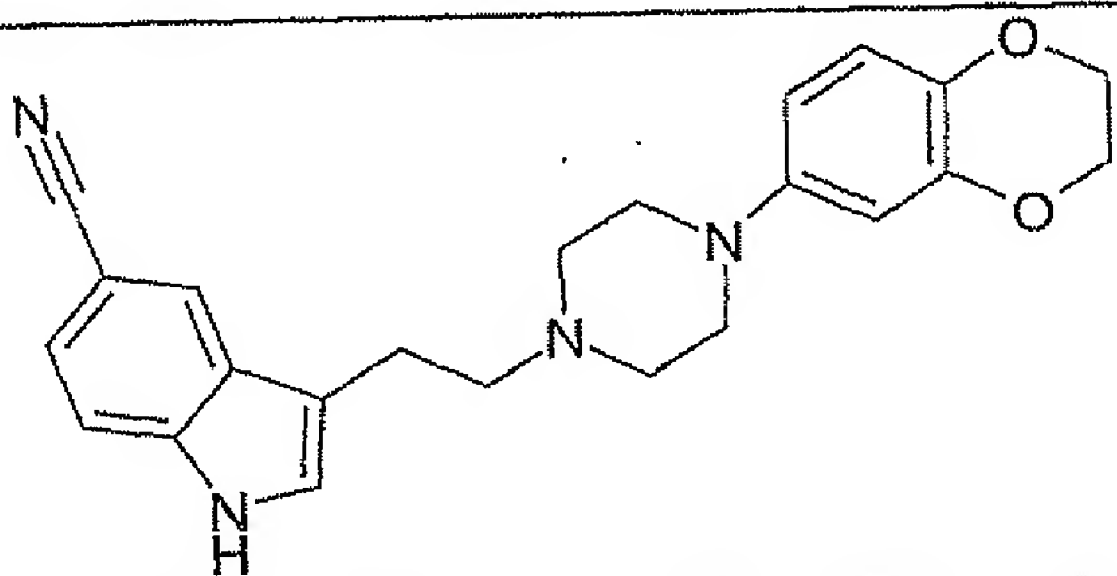
[M+H]⁺ 389 (ESI-MS)

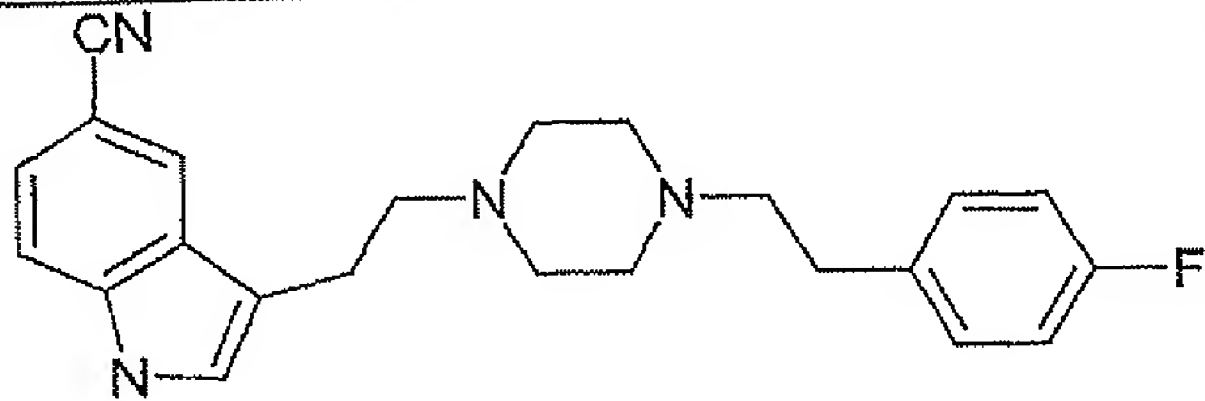
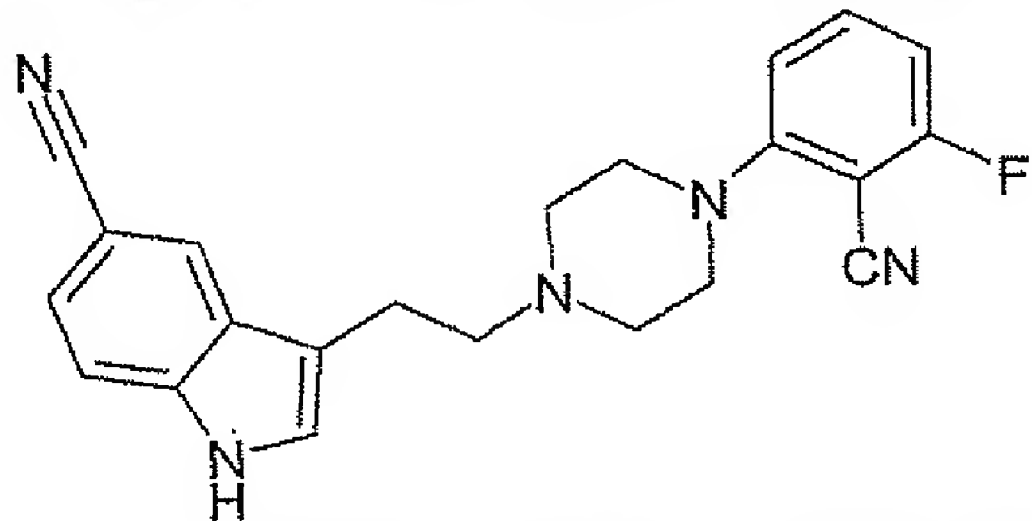
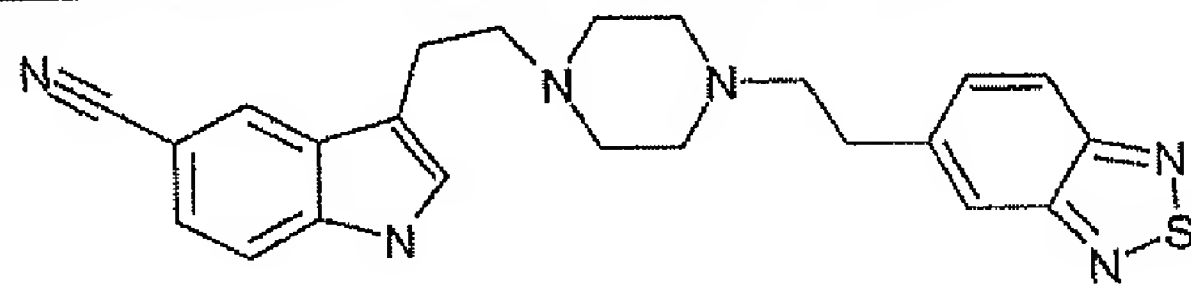
| | | | | | |
|-------------------|-------|------|-------|-------|------|
| Elementaranalyse: | C | H | Cl | N | S |
| Gesucht: | 59,35 | 4,98 | 8,34 | 19,78 | 7,55 |
| Gefunden: | 57,8 | 5,1 | ----- | 18,8 | 6,2 |

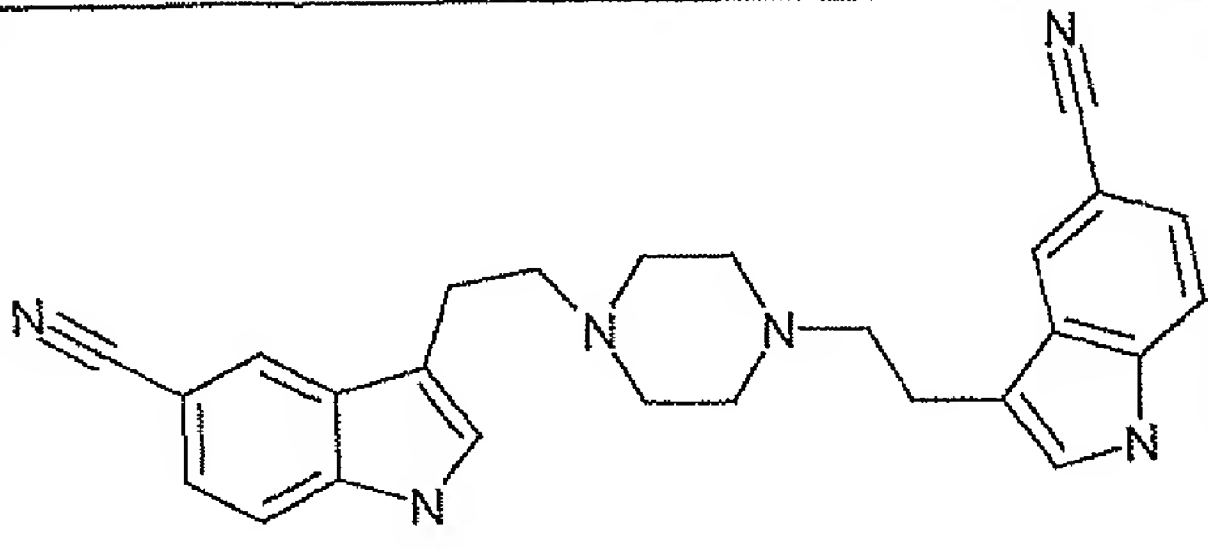
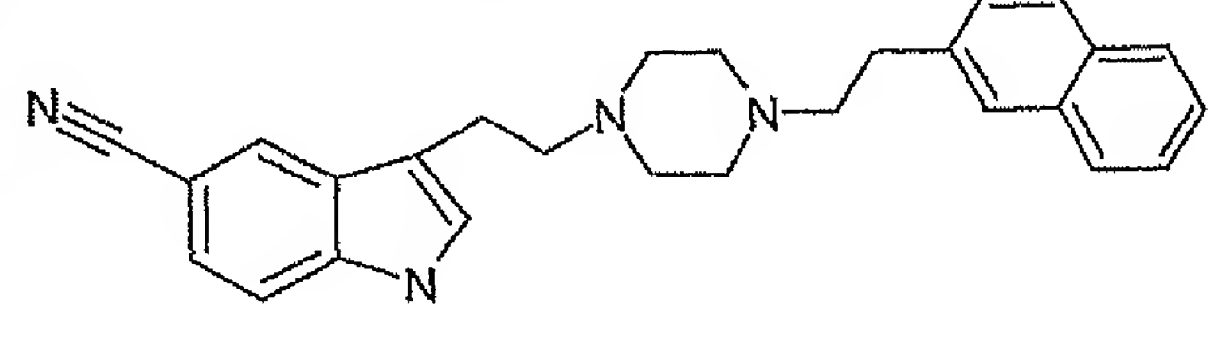
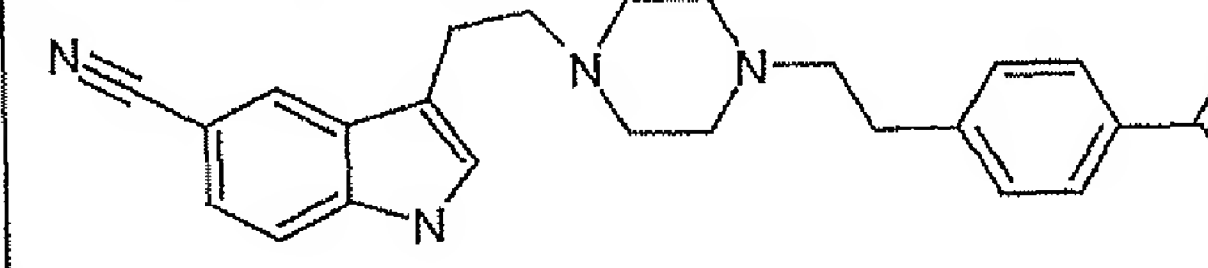
Beispiel 5: Synthese weiterer Verbindungen der Formel I

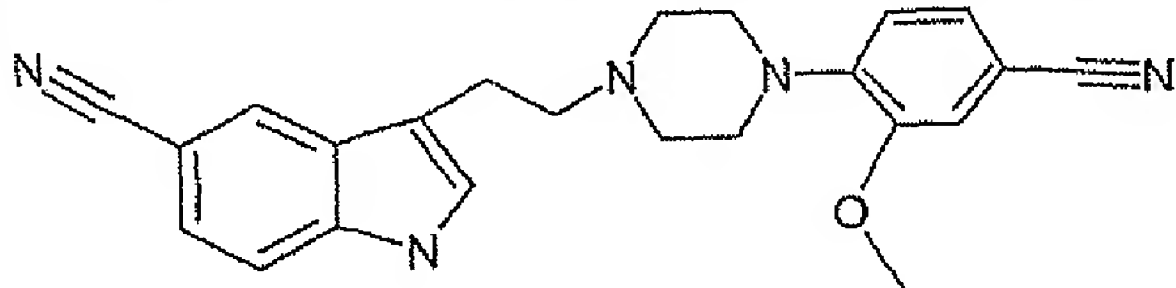
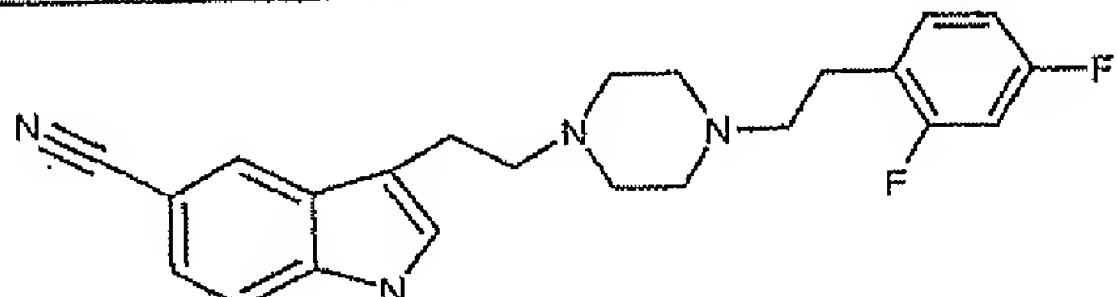
Analog zu den Beispielen 3 und 4 erhält man aus der Umsetzung von 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitril und einem entsprechenden Piperazin-derivat der Formel II folgende erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I:

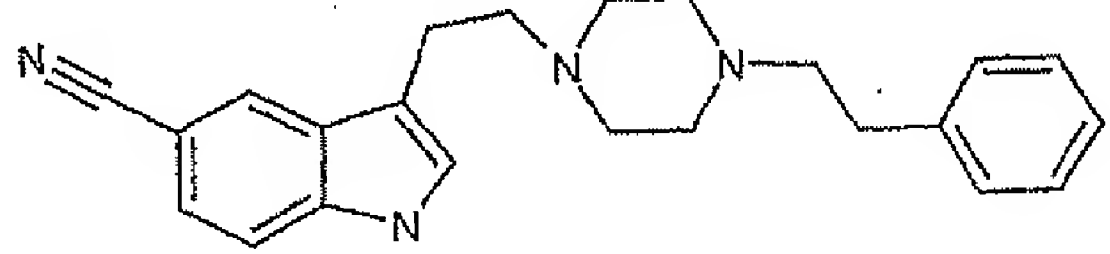
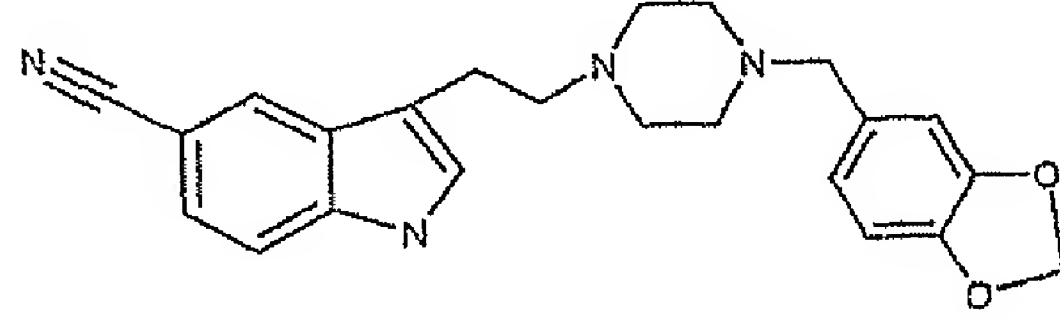
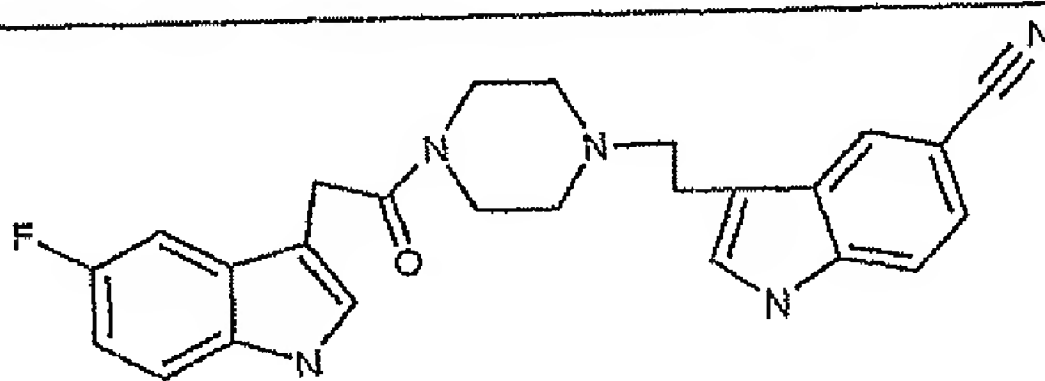
| Verbindung | [M+H] ⁺ (ESI-MS) | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------------|------|------|-------|----|---|----------|-------|------|------|-------|-----------|------|-----|-----|------|
|  | 370 | | | | | | | | | | | | | | | |
| DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,5 Schmelzpunkt: 256,0-257,0°C Elementaranalyse: <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>68,05</td><td>5,96</td><td>8,73</td><td>17,25</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>66,9</td><td>6,0</td><td>9,5</td><td>16,9</td></tr></table> | | | C | H | Cl | N | Gesucht: | 68,05 | 5,96 | 8,73 | 17,25 | Gefunden: | 66,9 | 6,0 | 9,5 | 16,9 |
| | C | H | Cl | N | | | | | | | | | | | | |
| Gesucht: | 68,05 | 5,96 | 8,73 | 17,25 | | | | | | | | | | | | |
| Gefunden: | 66,9 | 6,0 | 9,5 | 16,9 | | | | | | | | | | | | |
|  | 414 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Elementaranalyse: <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>64,07</td><td>5,38</td><td>7,88</td><td>15,57</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>62,7</td><td>5,5</td><td>8,0</td><td>14,8</td></tr></table> | | | C | H | Cl | N | Gesucht: | 64,07 | 5,38 | 7,88 | 15,57 | Gefunden: | 62,7 | 5,5 | 8,0 | 14,8 |
| | C | H | Cl | N | | | | | | | | | | | | |
| Gesucht: | 64,07 | 5,38 | 7,88 | 15,57 | | | | | | | | | | | | |
| Gefunden: | 62,7 | 5,5 | 8,0 | 14,8 | | | | | | | | | | | | |

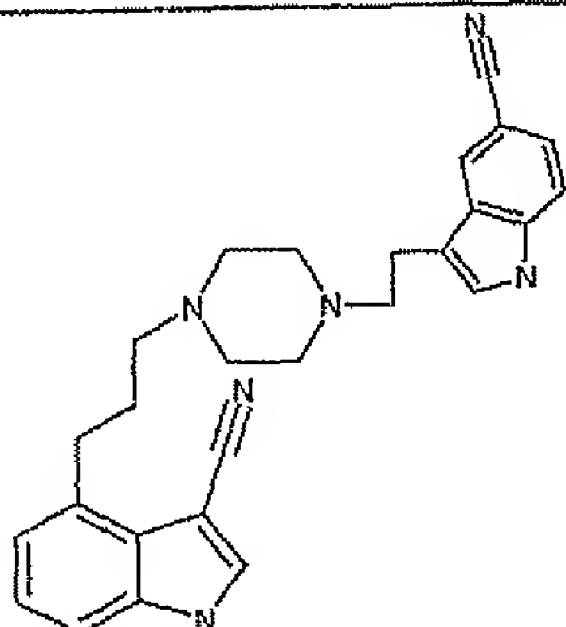
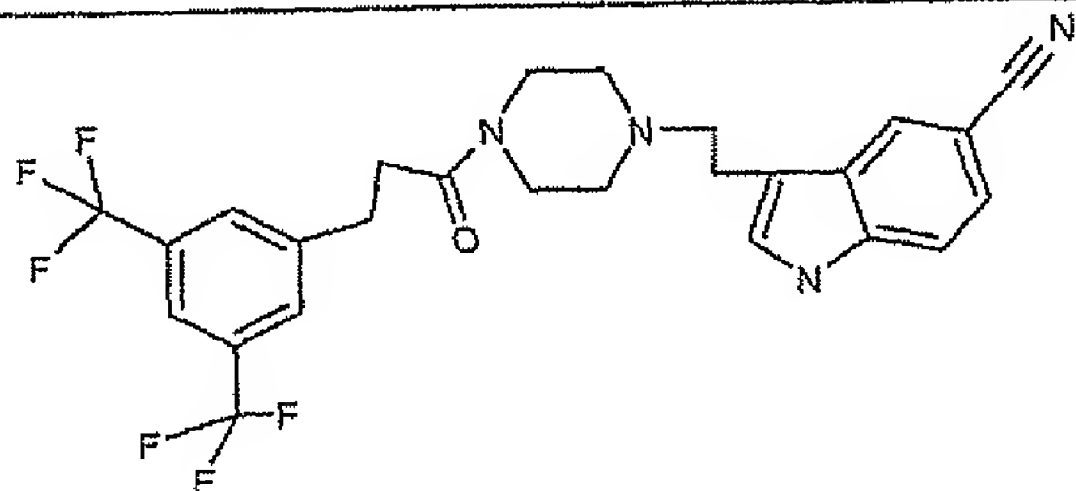
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------|------|-------|-------|------|---|----------|----------|-------|-------|-------|-----------|------|-----------|------|------|-----|------|-----|
|  | 389 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,5</p> <p>Schmelzpunkt: 279,0-281,0°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td><td>S</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>56,93</td><td>5,24</td><td>8,00</td><td>18,97</td><td>7,24</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>56,7</td><td>5,4</td><td>7,7</td><td>19,0</td><td>7,6</td></tr></table> <p>(berechnet auf Hydrochlorid Hydrat)</p> | | | C | H | Cl | N | S | Gesucht: | 56,93 | 5,24 | 8,00 | 18,97 | 7,24 | Gefunden: | 56,7 | 5,4 | 7,7 | 19,0 | 7,6 |
| | C | H | Cl | N | S | | | | | | | | | | | | | | |
| Gesucht: | 56,93 | 5,24 | 8,00 | 18,97 | 7,24 | | | | | | | | | | | | | | |
| Gefunden: | 56,7 | 5,4 | 7,7 | 19,0 | 7,6 | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 384 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,3</p> <p>Schmelzpunkt: 293,0-294,0°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>63,15</td><td>5,97</td><td>15,53</td><td>15,35</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>63,1</td><td>6,2</td><td>15,0</td><td>15,6</td></tr></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid)</p> | | | C | H | Cl | N | Gesucht: | 63,15 | 5,97 | 15,53 | 15,35 | Gefunden: | 63,1 | 6,2 | 15,0 | 15,6 | | | |
| | C | H | Cl | N | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gesucht: | 63,15 | 5,97 | 15,53 | 15,35 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gefunden: | 63,1 | 6,2 | 15,0 | 15,6 | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 389 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

|  | 377 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------|------|-------|-------|-------|---|---|----------|-------|------|-------|-------|-------|-----------|------|-----|------|------|------|
| <p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,4</p> <p>Schmelzpunkt: 268,0-269,0°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><thead><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>Cl</th><th>F</th><th>N</th></tr></thead><tbody><tr><td>Gesucht:</td><td>59,09</td><td>6,27</td><td>15,17</td><td>4,06</td><td>11,99</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>58,7</td><td>6,5</td><td>13,2</td><td>4,5</td><td>11,9</td></tr></tbody></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid)</p> | | | C | H | Cl | F | N | Gesucht: | 59,09 | 6,27 | 15,17 | 4,06 | 11,99 | Gefunden: | 58,7 | 6,5 | 13,2 | 4,5 | 11,9 |
| | C | H | Cl | F | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Gesucht: | 59,09 | 6,27 | 15,17 | 4,06 | 11,99 | | | | | | | | | | | | | | |
| Gefunden: | 58,7 | 6,5 | 13,2 | 4,5 | 11,9 | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 374 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,4</p> <p>Schmelzpunkt: 197,0-199,0°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><thead><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>Cl</th><th>F</th><th>N</th></tr></thead><tbody><tr><td>Gesucht:</td><td>64,47</td><td>5,16</td><td>8,65</td><td>4,63</td><td>17,09</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>62,1</td><td>5,5</td><td>8,7</td><td>4,5</td><td>16,5</td></tr></tbody></table> | | | C | H | Cl | F | N | Gesucht: | 64,47 | 5,16 | 8,65 | 4,63 | 17,09 | Gefunden: | 62,1 | 5,5 | 8,7 | 4,5 | 16,5 |
| | C | H | Cl | F | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Gesucht: | 64,47 | 5,16 | 8,65 | 4,63 | 17,09 | | | | | | | | | | | | | | |
| Gefunden: | 62,1 | 5,5 | 8,7 | 4,5 | 16,5 | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 418 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,3</p> <p>Schmelzpunkt: 282,0-283,0°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><thead><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>Cl</th><th>N</th><th>S</th></tr></thead><tbody><tr><td>Gesucht:</td><td>54,43</td><td>5,57</td><td>13,97</td><td>16,56</td><td>6,32</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>54,5</td><td>5,6</td><td>13,0</td><td>16,4</td><td>6,9</td></tr></tbody></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid Hydrat)</p> | | | C | H | Cl | N | S | Gesucht: | 54,43 | 5,57 | 13,97 | 16,56 | 6,32 | Gefunden: | 54,5 | 5,6 | 13,0 | 16,4 | 6,9 |
| | C | H | Cl | N | S | | | | | | | | | | | | | | |
| Gesucht: | 54,43 | 5,57 | 13,97 | 16,56 | 6,32 | | | | | | | | | | | | | | |
| Gefunden: | 54,5 | 5,6 | 13,0 | 16,4 | 6,9 | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|------|-------|-------|----|---|----------|-------|------|-------|-------|-----------|------|-----|------|------|
|  | 424 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,2</p> <p>Schmelzpunkt: 299,0-300,0°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>60,81</td><td>5,98</td><td>13,81</td><td>16,37</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>61,2</td><td>6,0</td><td>12,9</td><td>15,5</td></tr></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid Hydrat)</p> | | | C | H | Cl | N | Gesucht: | 60,81 | 5,98 | 13,81 | 16,37 | Gefunden: | 61,2 | 6,0 | 12,9 | 15,5 |
| | C | H | Cl | N | | | | | | | | | | | | |
| Gesucht: | 60,81 | 5,98 | 13,81 | 16,37 | | | | | | | | | | | | |
| Gefunden: | 61,2 | 6,0 | 12,9 | 15,5 | | | | | | | | | | | | |
|  | 410 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,3</p> <p>Schmelzpunkt: 279,0-279,5°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>64,92</td><td>6,47</td><td>14,19</td><td>11,22</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>64,9</td><td>6,1</td><td>13,7</td><td>11,4</td></tr></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid Hydrat)</p> | | | C | H | Cl | N | Gesucht: | 64,92 | 6,47 | 14,19 | 11,22 | Gefunden: | 64,9 | 6,1 | 13,7 | 11,4 |
| | C | H | Cl | N | | | | | | | | | | | | |
| Gesucht: | 64,92 | 6,47 | 14,19 | 11,22 | | | | | | | | | | | | |
| Gefunden: | 64,9 | 6,1 | 13,7 | 11,4 | | | | | | | | | | | | |
|  | 403 | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--|--------------------------------|------|-------|-------|-------|
| DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): | | RF:0,1 | | | | |
| Schmelzpunkt: | | 299,0-300,0°C | | | | |
| Elementaranalyse: | | C | H | Cl | N | |
| Gesucht: | | 60,76 | 6,16 | 14,95 | 14,76 | |
| Gefunden: | | 60,4 | 6,3 | 14,1 | 14,7 | |
| | | (berechnet auf Dihydrochlorid) | | | | |
|  | | 386 | | | | |
| DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): | | RF:0,4 | | | | |
| Schmelzpunkt: | | 268,0-267,0°C | | | | |
| Elementaranalyse: | | C | H | Cl | N | |
| Gesucht: | | 65,47 | 5,73 | 8,40 | 16,60 | |
| Gefunden: | | 63,1 | 5,8 | 7,8 | 15,6 | |
|  | | 395 | | | | |
| DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): | | RF:0,4 | | | | |
| Schmelzpunkt: | | 280,0-281,5°C | | | | |
| Elementaranalyse: | | C | H | Cl | F | N |
| Gesucht: | | 59,10 | 5,62 | 15,17 | 8,13 | 11,99 |
| Gefunden: | | 58,5 | 5,6 | 15,5 | ----- | 11,8 |
| | | (berechnet auf Dihydrochlorid) | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|------|-------|-------|----|---|----------|-------|------|-------|-------|-----------|------|-----|------|------|
|  | 359 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,3</p> <p>Schmelzpunkt: 125,5-136,5°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>59,89</td><td>6,91</td><td>13,17</td><td>11,99</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>61,5</td><td>6,9</td><td>11,7</td><td>12,4</td></tr></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid Hydrat)</p> | | | C | H | Cl | N | Gesucht: | 59,89 | 6,91 | 13,17 | 11,99 | Gefunden: | 61,5 | 6,9 | 11,7 | 12,4 |
| | C | H | Cl | N | | | | | | | | | | | | |
| Gesucht: | 59,89 | 6,91 | 13,17 | 11,99 | | | | | | | | | | | | |
| Gefunden: | 61,5 | 6,9 | 11,7 | 12,4 | | | | | | | | | | | | |
|  | 389 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): RF:0,4</p> <p>Schmelzpunkt: 269,5-270,5°C</p> <p>Elementaranalyse:</p> <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>Cl</td><td>N</td></tr><tr><td>Gesucht:</td><td>59,86</td><td>5,69</td><td>15,37</td><td>12,14</td></tr><tr><td>Gefunden:</td><td>59,8</td><td>5,7</td><td>14,8</td><td>12,1</td></tr></table> <p>(berechnet auf Dihydrochlorid)</p> | | | C | H | Cl | N | Gesucht: | 59,86 | 5,69 | 15,37 | 12,14 | Gefunden: | 59,8 | 5,7 | 14,8 | 12,1 |
| | C | H | Cl | N | | | | | | | | | | | | |
| Gesucht: | 59,86 | 5,69 | 15,37 | 12,14 | | | | | | | | | | | | |
| Gefunden: | 59,8 | 5,7 | 14,8 | 12,1 | | | | | | | | | | | | |
|  | 430 | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--|----------------|------|-------|-------|-------|
| DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): | | RF:0,3 | | | | |
| Schmelzpunkt: | | 258,5-259,5 °C | | | | |
| Elementaranalyse: | | C | H | Cl | F | N |
| Gesucht: | | 64,44 | 5,41 | 7,61 | 4,08 | 15,03 |
| Gefunden: | | 63,8 | 5,6 | 7,9 | 3,8 | 14,6 |
|  | | 437 | | | | |
| DC (Etylacetat/Methanol 8:2): | | RF:0,2 | | | | |
| Schmelzpunkt: | | 179,5-180,5°C | | | | |
| Elementaranalyse: | | C | H | Cl | N | |
| Gesucht: | | 57,54 | 6,45 | 12,58 | 14,92 | |
| Gefunden: | | 58,1 | 6,5 | 11,5 | 14,8 | |
| (berechnet auf Dihydrochlorid Trihydrat) | | | | | | |
|  | | 523 | | | | |
| DC (Ethylacetat/Methanol 8:2): | | RF:0,4 | | | | |
| Schmelzpunkt: | | 227,5-228,0°C | | | | |
| Elementaranalyse: | | C | H | Cl | F | N |
| Gesucht: | | 54,12 | 4,73 | 6,14 | 19,76 | 9,71 |
| Gefunden: | | 54,5 | 5,1 | 6,0 | 15,9 | 10,1 |
| (berechnet auf Hydrochlorid Hydrat) | | | | | | |

Beispiel 6: Rezeptorbindungsstudien

Beispielhaft für zwei Verbindungen der Formel I werden nachfolgend nach den eingangs beschriebenen Testsystemen ermittelte Rezeptorbindungskonstanten angegeben:

| | |
|---|------------|
| a) 3-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-1H-indole-5-carbonitril | |
| SSRI | 11 nmol/L |
| 5-HT _{1A} | 17 nmol/L |
| 5-HT _{2A} | 11 nmol/L |
| b) 3-[2-(4-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-5-carbonitril | |
| SSRI | 4,3 nmol/L |
| 5-HT _{1A} | 110 nmol/L |
| 5-HT _{2A} | 7,3 nmol/L |

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$ und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

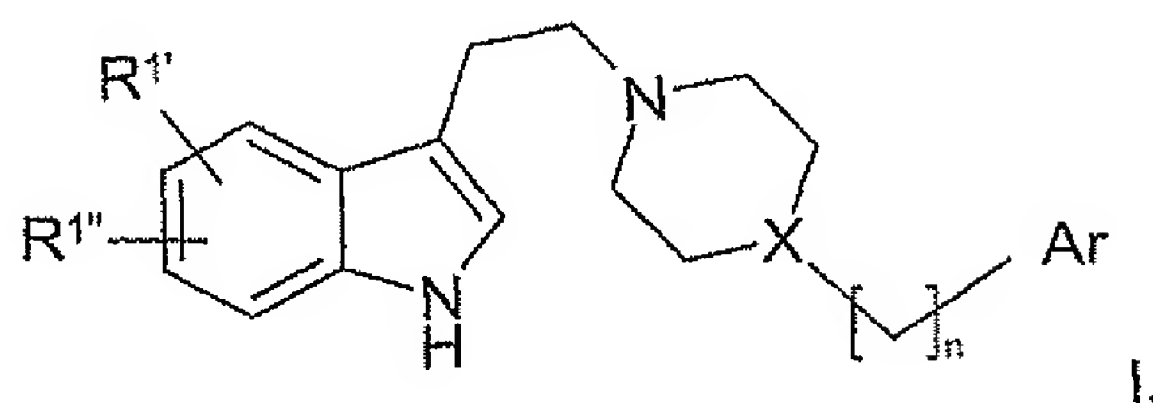
2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

$R^1, R^{1'}$ jeweils unabhängig voneinander H, CN, Hal, A, OA, OH, COR^2 , CH_2R^2 ,

R^2 OH, OA, NH_2 , NHA oder NA_2 ,

R^3 H oder A,

X N oder CH

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH-$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar ungesättigtes, teilweise oder ganz gesättigtes, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, SO_2A substituiertes ein- oder mehrkerniges homo- oder heterocyclisches System mit den Heteroatomen O, N, S,

Hal F, Cl, Br oder I und

n 0, 1, 2, 3, 4

bedeutet

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen der Teilformel Ia der Formel I nach Anspruch 1, worin

R^1 Cyan,

$R^{1''}$ Wasserstoff,
 X N und
 n 0, 1 oder 2 bedeutet

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen der Teilformel Ib der Formel I nach Anspruch 1, worin

$R^{1'}$ Cyan,
 $R^{1''}$ Wasserstoff,
 X N
 n 0, 1 oder 2 und
 Ar unsubstituiertes oder gemäß Anspruch 1 substituiertes Phenyl
bedeutet

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen der Teilformel Ic der Formel I nach Anspruch 1, worin

$R^{1'}$ Cyan,
 $R^{1''}$ Wasserstoff,
 X N
 n 0, 1 oder 2 und
 Ar unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben
substituiertes Naphtyl bedeutet

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5. Verbindungen der Teilformel Id der Formel I nach Anspruch 1, worin

$R^{1'}$ Cyan,
 $R^{1''}$ Wasserstoff,
 X N
 n 0, 1 oder 2 und

Ar unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben
 substituiertes Indolyl, Benzofuryl oder Benzodioxolyl bedeutet
sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

6. Verbindungen der Teilformel Ie der Formel I nach Anspruch 1, worin

R^{1'} Cyan,

R^{1''} Wasserstoff,

X N

n 0, 1 oder 2 und

Ar unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben
 substituiertes Benzodioxinyl bedeutet

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

7. Verbindungen der Teilformel If der Formel I nach Anspruch 1, worin

R^{1'} Cyan,

R^{1''} Wasserstoff,

X N

n 0, 1 oder 2 und

Ar unsubstituiertes oder wie in Anspruch 1 angegeben
 substituiertes Benzothiadiazolyl bedeutet

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

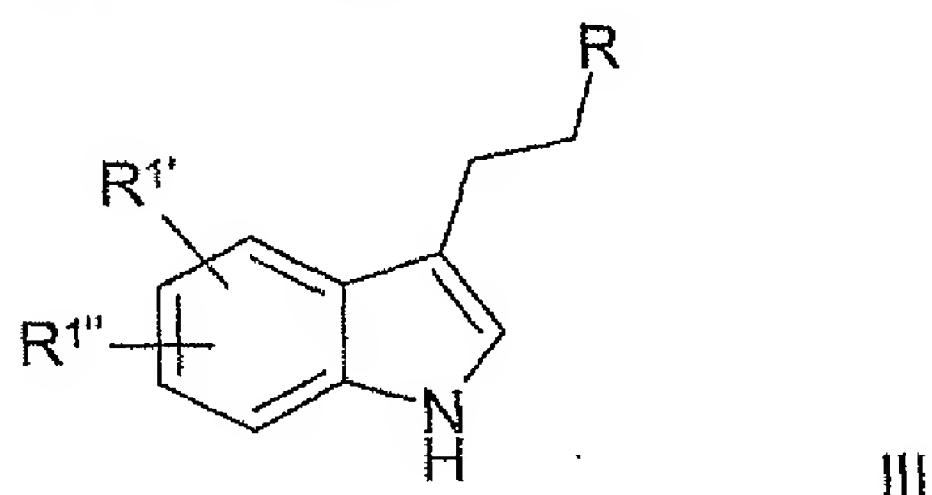
8. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus

(a) 3-{2-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-1H-indol-5-carbonitril,

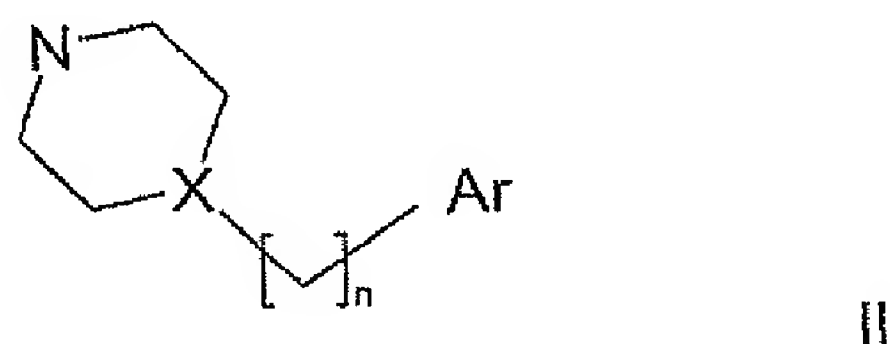
(b) 3-[2-(4-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-indol-5-carbonitril.

sowie ihre Solvate, Stereoisomere und pharmazeutisch verwendbaren Derivate, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Formylindol-Edukt der Formel III,



worin R eine für nukleophile Substitutionen geeignete Abgangsgruppe ist und R^{1'} und R^{1''} eine in Anspruch 1 angegebende Bedeutung haben, mit einer Cycloamin-Verbindung der Formel II,



worin X, Ar, und n die in Anspruch angegebene Bedeutung haben, umsetzt.

10. Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 als Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Effektoren der serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und 5-HT_{2A}.
11. Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mi-

schungen in allen Verhältnissen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 als Arzneimittel.

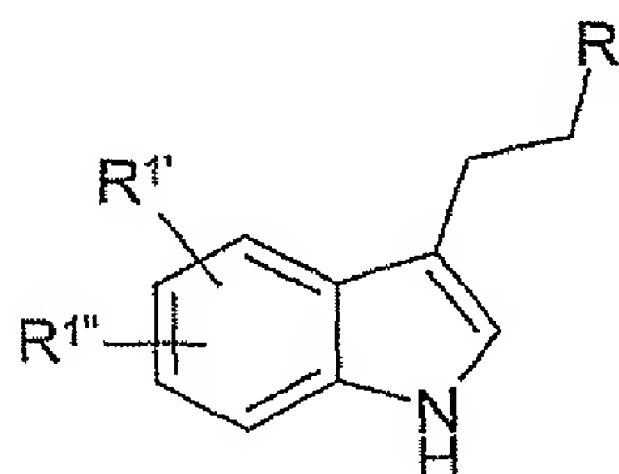
12. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
13. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
14. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme und/oder die Bindung eines oder mehrerer in dem besagten Arzneimittel enthaltenen Wirkstoffe an die serotonergen Rezeptoren 5-HT_{1A} und/oder 5-HT_{2A} zur Verbesserung des Krankheitsbildes führt.
15. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und

Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, Schmerz sowie neurodegenerative Erkrankungen.

16. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8.
17. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
18. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
 - (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
 - (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.
19. Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Depression, Dyskinesie, Parkinsonsche Krankheit, Demenz, Schlaganfall, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Demenz, Huntington Krankheit, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinne-

rungeinschränkungen, Schmerz, Schlafstörungen sowie neurodegenerative Erkrankungen,
in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

20. Zwischenverbindungen der Formel III



III,

worin R eine für nukleophile Substitutionen geeignete Abgangsgruppe ist und R^{1'}, R^{1''} eine in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben sowie deren Salze.

21. Zwischenverbindungen der Formel III gemäß Anspruch 20, bestehend aus 3-(2-Chloreth-1-yl)-1H-indol-5-carbonitril sowie dessen Salzen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/13374

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/14 / C07D209/42 C07D405/12 C07D417/12 A61K31/495
A61K31/404 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y | WO 02/083666 A (BOETTCHER HENNING ;MERCK PATENT GMBH (DE); RAUTENBERG WILFRIED (DE) 24 October 2002 (2002-10-24) claims; examples | 1-21 |
| P, Y | WO 02/102794 A (BOETTCHER HENNING ;MERCK PATENT GMBH (DE); NEUFELD STEFFEN (DE); 27 December 2002 (2002-12-27) claims; examples | 1-21 |
| Y | WO 99/03855 A (BOETTCHER HENNING ;MERCK PATENT GMBH (DE); BARTOSZYK GERD (DE); GR) 28 January 1999 (1999-01-28) claims; examples | 1-21 |
| Y | EP 0 648 767 A (MERCK PATENT GMBH) 19 April 1995 (1995-04-19) claims; examples | 1-21 |
| | --- -/- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 2004

Date of mailing of the international search report

29/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13374

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| P, Y | WO 03/087086 A (BOETTCHER HENNING ; MERCK PATENT GMBH (DE); VAN AMSTERDAM CHRISTOPH) 23 October 2003 (2003-10-23) claims; examples | 1-21 |
| X | WO 01/49678 A (KROG JENSEN CHRISTIAN ; ROTTLAENDER MARIO (DK); ANDERSEN KIM (DK);) 12 July 2001 (2001-07-12) page 11 -page 11; examples 1, 3D, 3E, 3F | 20 |
| X | BOMHARD, A. ET AL: "Heteroaromatic modifications in the side chain of specific bradycardic benzazepinones" J.MED.CHEM., vol. 34, - 1991 pages 942-947, XP002277379 figure 2H; examples 17, 20, 22-24 | 20 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/13374

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 20
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

Claim: 20

The current claim 20 relates to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts concerning the compounds wherein "R" is as originally defined on page 5, lines 23-25.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13374

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| WO 02083666 | A | 24-10-2002 | DE | 10112151 A1 | 19-09-2002 |
| | | | BR | 0208040 A | 25-02-2004 |
| | | | CA | 2440726 A1 | 24-10-2002 |
| | | | CZ | 20032712 A3 | 14-01-2004 |
| | | | EE | 200300447 A | 15-12-2003 |
| | | | WO | 02083666 A1 | 24-10-2002 |
| | | | EP | 1368346 A1 | 10-12-2003 |
| | | | HU | 0303449 A2 | 28-01-2004 |
| | | | SK | 12492003 A3 | 02-03-2004 |
| WO 02102794 | A | 27-12-2002 | CA | 2451028 A1 | 27-12-2002 |
| | | | WO | 02102794 A2 | 27-12-2002 |
| | | | EP | 1397357 A2 | 17-03-2004 |
| | | | SK | 162004 A3 | 06-04-2004 |
| WO 9903855 | A | 28-01-1999 | DE | 19730989 A1 | 21-01-1999 |
| | | | AU | 731332 B2 | 29-03-2001 |
| | | | AU | 8730298 A | 10-02-1999 |
| | | | BR | 9810607 A | 11-07-2000 |
| | | | CA | 2296687 A1 | 28-01-1999 |
| | | | CN | 1093127 B | 23-10-2002 |
| | | | WO | 9903855 A1 | 28-01-1999 |
| | | | EP | 0998474 A1 | 10-05-2000 |
| | | | HU | 0002718 A2 | 28-10-2001 |
| | | | ID | 24663 A | 27-07-2000 |
| | | | JP | 2001510193 T | 31-07-2001 |
| | | | NO | 20000216 A | 17-01-2000 |
| | | | PL | 338075 A1 | 25-09-2000 |
| | | | RU | 2194048 C2 | 10-12-2002 |
| | | | SK | 352000 A3 | 12-06-2000 |
| | | | TW | 425398 B | 11-03-2001 |
| | | | US | 6251908 B1 | 26-06-2001 |
| | | | ZA | 9806390 A | 24-05-1999 |
| EP 0648767 | A | 19-04-1995 | DE | 4333254 A1 | 06-04-1995 |
| | | | AT | 153663 T | 15-06-1997 |
| | | | AU | 679774 B2 | 10-07-1997 |
| | | | AU | 7424494 A | 13-04-1995 |
| | | | BR | 1100891 A3 | 06-06-2000 |
| | | | CA | 2133152 A1 | 31-03-1995 |
| | | | CN | 1106811 A , B | 16-08-1995 |
| | | | CZ | 9402370 A3 | 12-04-1995 |
| | | | DE | 59402902 D1 | 03-07-1997 |
| | | | DK | 648767 T3 | 22-12-1997 |
| | | | EP | 0648767 A1 | 19-04-1995 |
| | | | ES | 2105454 T3 | 16-10-1997 |
| | | | GR | 3024551 T3 | 31-12-1997 |
| | | | HU | 71833 A2 | 28-02-1996 |
| | | | JP | 7149762 A | 13-06-1995 |
| | | | NO | 943616 A | 31-03-1995 |
| | | | PL | 305216 A1 | 03-04-1995 |
| | | | RU | 2132848 C1 | 10-07-1999 |
| | | | SK | 118494 A3 | 10-05-1995 |
| | | | US | 5532241 A | 02-07-1996 |
| | | | ZA | 9407622 A | 16-05-1995 |
| WO 03087086 | A | 23-10-2003 | DE | 10217006 A1 | 06-11-2003 |
| | | | WO | 03087086 A2 | 23-10-2003 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13374

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0149678 | A | 12-07-2001 | AU 2152101 A | 16-07-2001 |
| | | | AU 2351701 A | 16-07-2001 |
| | | | BG 106930 A | 30-04-2003 |
| | | | BR 0016952 A | 08-10-2002 |
| | | | CA 2395705 A1 | 12-07-2001 |
| | | | CN 1437597 T | 20-08-2003 |
| | | | CZ 20022319 A3 | 16-10-2002 |
| | | | WO 0149678 A1 | 12-07-2001 |
| | | | WO 0149681 A1 | 12-07-2001 |
| | | | EP 1246816 A1 | 09-10-2002 |
| | | | EP 1246819 A1 | 09-10-2002 |
| | | | HU 0203722 A2 | 28-03-2003 |
| | | | JP 2003519224 T | 17-06-2003 |
| | | | JP 2003519227 T | 17-06-2003 |
| | | | NO 20023146 A | 28-06-2002 |
| | | | NZ 519647 A | 27-02-2004 |
| | | | SK 9442002 A3 | 06-11-2002 |
| | | | TR 200201683 T2 | 23-12-2002 |
| | | | US 2003125320 A1 | 03-07-2003 |
| | | | US 2003040639 A1 | 27-02-2003 |
| | | | ZA 200204814 A | 17-06-2003 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13374

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/14 C07D209/42 C07D405/12 C07D417/12 A61K31/495
A61K31/404 A61P43/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y | WO 02/083666 A (BOETTCHER HENNING ;MERCK PATENT GMBH (DE); RAUTENBERG WILFRIED (DE) 24. Oktober 2002 (2002-10-24) Ansprüche; Beispiele | 1-21 |
| P, Y | WO 02/102794 A (BOETTCHER HENNING ;MERCK PATENT GMBH (DE); NEUENFELD STEFFEN (DE);) 27. Dezember 2002 (2002-12-27) Ansprüche; Beispiele | 1-21 |
| Y | WO 99/03855 A (BOETTCHER HENNING ;MERCK PATENT GMBH (DE); BARTOSZYK GERD (DE); GR) 28. Januar 1999 (1999-01-28) Ansprüche; Beispiele | 1-21 |
| Y | EP 0 648 767 A (MERCK PATENT GMBH) 19. April 1995 (1995-04-19) Ansprüche; Beispiele | 1-21 |
| | --- -/- | |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. April 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/04/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13374

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| P, Y | WO 03/087086 A (BOETTCHER HENNING ; MERCK PATENT GMBH (DE); VAN AMSTERDAM CHRISTOPH) 23. Oktober 2003 (2003-10-23) Ansprüche; Beispiele | 1-21 |
| X | WO 01/49678 A (KROG JENSEN CHRISTIAN ; ROTTLAENDER MARIO (DK); ANDERSEN KIM (DK);) 12. Juli 2001 (2001-07-12) Seite 11 -Seite 11; Beispiele 1,3D,3E,3F | 20 |
| X | BOMHARD, A. ET AL: "Heteroaromatic modifications in the side chain of specific bradycardic benzazepinones" J.MED.CHEM., Bd. 34, - 1991 Seiten 942-947, XP002277379 Abbildung 2H; Beispiele 17,20,22-24 | 20 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/13374

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 20
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 20

Der geltende Patentanspruch 20 bezieht sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt dem Patentanspruch die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile des Patentanspruchs gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen, worin "R", wie ursprünglich auf S.5, Z.23-25 definiert ist.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13374

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 02083666 | A | 24-10-2002 | DE 10112151 A1 | 19-09-2002 |
| | | | BR 0208040 A | 25-02-2004 |
| | | | CA 2440726 A1 | 24-10-2002 |
| | | | CZ 20032712 A3 | 14-01-2004 |
| | | | EE 200300447 A | 15-12-2003 |
| | | | WO 02083666 A1 | 24-10-2002 |
| | | | EP 1368346 A1 | 10-12-2003 |
| | | | HU 0303449 A2 | 28-01-2004 |
| | | | SK 12492003 A3 | 02-03-2004 |
| WO 02102794 | A | 27-12-2002 | CA 2451028 A1 | 27-12-2002 |
| | | | WO 02102794 A2 | 27-12-2002 |
| | | | EP 1397357 A2 | 17-03-2004 |
| | | | SK 162004 A3 | 06-04-2004 |
| WO 9903855 | A | 28-01-1999 | DE 19730989 A1 | 21-01-1999 |
| | | | AU 731332 B2 | 29-03-2001 |
| | | | AU 8730298 A | 10-02-1999 |
| | | | BR 9810607 A | 11-07-2000 |
| | | | CA 2296687 A1 | 28-01-1999 |
| | | | CN 1093127 B | 23-10-2002 |
| | | | WO 9903855 A1 | 28-01-1999 |
| | | | EP 0998474 A1 | 10-05-2000 |
| | | | HU 0002718 A2 | 28-10-2001 |
| | | | ID 24663 A | 27-07-2000 |
| | | | JP 2001510193 T | 31-07-2001 |
| | | | NO 20000216 A | 17-01-2000 |
| | | | PL 338075 A1 | 25-09-2000 |
| | | | RU 2194048 C2 | 10-12-2002 |
| | | | SK 352000 A3 | 12-06-2000 |
| | | | TW 425398 B | 11-03-2001 |
| | | | US 6251908 B1 | 26-06-2001 |
| | | | ZA 9806390 A | 24-05-1999 |
| EP 0648767 | A | 19-04-1995 | DE 4333254 A1 | 06-04-1995 |
| | | | AT 153663 T | 15-06-1997 |
| | | | AU 679774 B2 | 10-07-1997 |
| | | | AU 7424494 A | 13-04-1995 |
| | | | BR 1100891 A3 | 06-06-2000 |
| | | | CA 2133152 A1 | 31-03-1995 |
| | | | CN 1106811 A , B | 16-08-1995 |
| | | | CZ 9402370 A3 | 12-04-1995 |
| | | | DE 59402902 D1 | 03-07-1997 |
| | | | DK 648767 T3 | 22-12-1997 |
| | | | EP 0648767 A1 | 19-04-1995 |
| | | | ES 2105454 T3 | 16-10-1997 |
| | | | GR 3024551 T3 | 31-12-1997 |
| | | | HU 71833 A2 | 28-02-1996 |
| | | | JP 7149762 A | 13-06-1995 |
| | | | NO 943616 A | 31-03-1995 |
| | | | PL 305216 A1 | 03-04-1995 |
| | | | RU 2132848 C1 | 10-07-1999 |
| | | | SK 118494 A3 | 10-05-1995 |
| | | | US 5532241 A | 02-07-1996 |
| | | | ZA 9407622 A | 16-05-1995 |
| WO 03087086 | A | 23-10-2003 | DE 10217006 A1 | 06-11-2003 |
| | | | WO 03087086 A2 | 23-10-2003 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13374

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0149678 | A | 12-07-2001 | |
| | | AU 2152101 A | 16-07-2001 |
| | | AU 2351701 A | 16-07-2001 |
| | | BG 106930 A | 30-04-2003 |
| | | BR 0016952 A | 08-10-2002 |
| | | CA 2395705 A1 | 12-07-2001 |
| | | CN 1437597 T | 20-08-2003 |
| | | CZ 20022319 A3 | 16-10-2002 |
| | | WO 0149678 A1 | 12-07-2001 |
| | | WO 0149681 A1 | 12-07-2001 |
| | | EP 1246816 A1 | 09-10-2002 |
| | | EP 1246819 A1 | 09-10-2002 |
| | | HU 0203722 A2 | 28-03-2003 |
| | | JP 2003519224 T | 17-06-2003 |
| | | JP 2003519227 T | 17-06-2003 |
| | | NO 20023146 A | 28-06-2002 |
| | | NZ 519647 A | 27-02-2004 |
| | | SK 9442002 A3 | 06-11-2002 |
| | | TR 200201683 T2 | 23-12-2002 |
| | | US 2003125320 A1 | 03-07-2003 |
| | | US 2003040639 A1 | 27-02-2003 |
| | | ZA 200204814 A | 17-06-2003 |